FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

18

ANNEE 1960 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(Mention Médecine)

p a r

TEKLEHAIMANOT Constantinos,

né le 3 décembre 1933 à Addis Abeba (ETHIOPIE).

Présentée et soutenue publiquement le 1960

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE LA BILHARZIOSE A SCHISTOSOMA HEAMATOBIUM.

Un nouveau médicament de synthèse, le Para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane.

Président: M. G. LAVIER, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

ANNEE 1960 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(Mention Médecine)

p a r

TEKLEHAIMANOT Constantinos,

né le 3 décembre 1933 à Addis Abeba (ETHIOPIE).

Présentée et soutenue publiquement le

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE LA BILHARZIOSE A SCHISTOSOMA HEAMATOBIUM.

Un nouveau médicament de synthèse, le Para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane .

Président: M. G. LAVIER, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM.AUBIN (A), BENARD (H), BROCQ (P), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P), DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E), LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C), STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN..... Léon BINET.

ASSESSEUR..... Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
Beaujon	SICARD (A)
Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales Hôtel-Dieu	MENEGAUD (G)
Saint-Antoine	GOSSET (J)
Salpétrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOUTR (J)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du travail	DESOILE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	NERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES.

Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS Mlle P. pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G) NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOSKI (J) m.co. SCHAPIRA (G) m.co.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) m.co.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)

.../...

Dermato-Syphilligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A)

.../...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549219_0008

	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture.....	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Mlle J) p.s.ch.
Pharmacologie.....	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
	PARROT (J) pr.s.ch.
Physiologie.....	DEJOURS (P)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L) pr.s.ch.
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS (B)
Psychiatrie.....	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile.....	DUCHE (D)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F)
	CERNEA (P)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M)
Urologie.....	QUENU (L)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	ABOULKER (P)
	AMELINE (A)
	HUGUIER (J)
	LEGER (L)
Clinique chirurgicale.....	OLIVIER (C)
	PADOVANI (P)
	POILLEUX (F)
	ROUX (M)
	VERNE (J-M)
	HAGUENAU (J) p.s.ch.
	BOUDIN (G)
	CONTE (M)
	DOMART (A)
Clinique médicale.....	MILLIEZ (P)
	PERRAULT (M)
	RAMBERT (P)
	THIEFFRY (S)
	TURIAF (J)

Clinique neuro-rhumatologique.....	SEZE (S.de) GRASSET (J) LEPAGE (F)
Clinique obstétricale.....	MAYER (M) MERGER (R) RAVINA (J)
Clinique ophtalmologique.....	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H)
Clinique urologique.....	KUSS (R)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES .

Bactériologie.....	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Biochimie médicale.....	ETTORI (J) Pr.à t.per.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J) Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté.....	M.LENA (J)
Secrétaires.....	Mme BEURLAND (H) Mlle CHAINTREUIL (G) Mlle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque.....	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateurs.....	Mlle DUMAITRE (P) Mlle GOICHON (A-M)
Bibliothécaires.....	Mme CONTET (J) Mlle LAURENT (H) Mlle LENOIR (G) Mlle QUIEVREUX (E)

Par délibération du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE LA BILHARZIOSE A SCHISTOSOMA HAEMATOBIUM.

Un Nouveau Médicament de Synthèse, le Para-aminophénoxy - 1-phtalimido-5-pentane .

A ma mère .

En acceptant de présider cette thèse, Monsieur le Professeur G. Lavier me fait un grand honneur. J'essayerai de mériter sa confiance en suivant l'exemple édifiant qu'il a toujours donné à ses élèves de l'Institut de Médecine Tropicale.

L'inspirateur et patient directeur de cette thèse est Monsieur J. Schneider, Professeur agrégé. Dans l'immensité écrasante de la Faculté où l'étudiant étranger n'est souvent qu'un numéro, aussi éloigné de la pratique hospitalière qu'un pareil 'abstrait' peut l'être, la considération amicale d'un grand clinicien n'est-elle pas providentielle ? Hélas ! ma gratitude est humainement limitée et les mots n'arrivent pas à l'exprimer. Simplement - merci.

Je dois beaucoup à l'intérêt très généreux de Monsieur Baclet de la grande Maison pharmaceutique Spécia.

Ce travail a été fait avec les conseils judicieux de Monsieur J. SCHNEIDER, Professeur agrégé, et l'aide généreuse de Monsieur BACLET de la Grande Maison Pharmaceutique SPECIA. J'en suis très reconnaissant.

P R E F A C E

Voici venu le moment où les longues études médicales arrivent à leur conclusion. En tournant mon regard vers ces années passées, je pense avec gratitude à tant de mains généreuses et amicales qui ont soutenu à chaque étape mon propre effort.

Que Sa Majesté Impériale Haile Selassié I daigne agréer l'hommage et le plus profond respect de son très humble serviteur.

Mes études médicales ont été accomplies grâce à une bourse de l'Organisation Mondiale de la Santé. J'exprime ma reconnaissance aux membres des Bureaux régionaux d'Alexandrie et de Copenhague. Sir Ali Tewfik Shousha Pasha, ancien directeur du Bureau régional d'Alexandrie, a bien voulu me témoigner son amitié et me guider de ses conseils paternels dans les premières années difficiles. Ma gratitude en est d'autant plus grande.

Sans l'aide et l'encouragement du Révérend Père Hubert de Leusse S.J. je n'aurais pas pu faire mes études à Paris. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma reconnaissance respectueuse.

Chaque fois que des difficultés surgissaient, les conseils amicaux et la grande expérience du Docteur Zimmet ont éclairé ma voie. Au Docteur Zimmet et aux autres membres de l'Ecole Nationale de la Santé Publique j'adresse tous mes remerciements.

INTRODUCTION.

La lutte contre la Bilharziose, comme dans toute maladie parasitaire causée par un agent à cycle évolutif compliqué, doit être menée sur plusieurs fronts. Devant les difficultés matérielles, économiques, d'hygiène, et de coopération de la masse des populations dans les régions endémiques, la lutte contre les mollusques vecteurs et la prophylaxie contre les cercaires sont souvent très difficiles, voire impossibles à mener de façon efficace. La destruction des vers adultes dans l'organisme humain par la chimiothérapie est le dernier moyen d'arriver au but que l'on se propose.

Bien que les produits chimiques dont nous disposons soient actifs dans les trois variétés de Bilharziose, leurs activités sont inégales. Si les contrôles de guérison sont simples dans la Bilharziose à S. haematobium, par contre ils sont bien plus délicats à interpréter dans la Bilharziose à S. mansoni. Le problème du réservoir animal vient compliquer davantage la lutte contre les infestations par le S. japonicum. Les essais cliniques préliminaires entrepris avec ce nouveau médicament, le Para-aminophénoxy -1-phtalimido-5-pentane, ont donc été dans le traitement de la Bilharziose à S. haematobium.

Le traitement de la Bilharziose se présente sous un double aspect:

1). Le traitement des sujets soustraits à la réinfestation et capables de suivre un traitement prolongé nécessitant des précautions particulières et des contrôles répétés. Ici une guérison définitive est possible.

2). Le traitement de masse des populations vivant dans les régions endémiques. Ce traitement doit être de courte durée et facile à mettre en oeuvre. Il a pour but de rétablir l'état de santé du plus grand nombre possible des sujets infestés et de diminuer, sinon d'arrêter, l'élimination d'oeufs viables de schistosomes pendant une période de temps suffisamment longue pour avoir un effet tangible sur le plan épidémiologique. Ce but est plus facile à atteindre qu'une cure radicale: en effet, des médicaments peu actifs ou administrés à des doses non répétées ou insuffisantes pour tuer les vers, permettent d'observer momentanément des oeufs dégénérés ou morts.

Etat actuel de la chimiothérapie de la Bilharziose.

La chimiothérapie moderne de la Bilharziose prit naissance en 1918 avec l'emploi par Christopherson de l'antimonio-tartrate de potassium ou émétique. Depuis cette date plusieurs produits d'origine végétale et synthétique, et même des antibiotiques, ont été essayés et abandonnés tour à tour. Les médicaments qui ont montré le plus d'efficacité et sont même actuellement les meilleurs, aussi bien dans le traitement de masse que dans le traitement de malades isolés vivant hors des régions endémiques, sont les antimoniés trivalents.

o

o o

Les schémas thérapeutiques actuellement préconisés dans le traitement de la Bilharziose par les antimoniés trivalents(Emétique, Fouadine, Anthiomaline, Triostam, A.B.$_5$, T.W. Sb) sont sensiblement les mêmes pour la plupart des auteurs.

Emétique (antimonio-tartrate de potassium ou de sodium).

Cure radicale.

La solution injectable, par voie intraveineuse, est préparée extemporanément. On emploie des doses progressives (1ère dose 0,03 g., puis 0,06 g., et enfin 0,09 g.). Les injections sont répétées un jour sur deux jusqu'à une dose totale allant de 1 g. à 1,30 g. (Christopherson), jusqu'à 2 g. (Khalil). Des précautions particulières doivent être prises: injections faites à jeun, malade allongé pendant plusieurs heures (4-5 heures) après l'injection. Le traitement dure des semaines et une deuxième cure ne peut être commencée que six semaines après la fin de la première.

Traitement intensif, de masse. (Alves et Blair). Antimonio-tartrate de sodium.

On injecte par voie intraveineuse pendant deux jours consécutifs, trois fois de suite à 3 heures d'intervalle, 1/6e de la dose totale à administrer (0,60 g. à 0,80 g. répartie en six injections; soit, exprimée en antimoine, 0,228 g. à 0,300 g. de produit actif.).

Ce schéma de traitement en deux jours peut être appliqué en pratique et doit être préféré au traitement en un jour qui comporte l'administration d'une dose manifestement insuffisante d'antimoine. (Schneider).

Fouadine (Néo-Antimosan, Stibophen, Repodral).

Il s'agit d'une solution toute prête dosée à 6,3 % d'antimonylbispyrocatécholdisulfonate de sodium contenant 8,5 mg. d'antimoine trivalent par centimètre cube. Il s'emploie à la dose totale de 40 cc (soit 2,80 g. de sel) répartie en 9 injections intramusculaires. Pour l'enfant, la dose totale est de 0,80 cc. par Kg de poids corporel.

Anthiomaline (Stibio-thiomalate de lithium).

Là aussi il s'agit d'une préparation toute prête pour l'emploi, utilisée par voie intramusculaire, dont l'activité est exactement comparable à celle de la Fouadine. La solution d'Anthiomaline contient 10 mg. d'antimoine par cc.; elle est dosée à 6 % de sel.

Le schéma thérapeutique habituel comporte l'injection de 20-40 cc. de médicament, répartis en 10-12 injections, soit une dose totale de 200-400 mg. d'antimoine. En pratique, on l'administre de la façon suivante: 1ère injection 1 cc., 2e injection 2 cc., 3e injection 3 cc., et les injections suivantes 4 cc., jusqu'à un total maximum de 40 cc. Chez l'enfant, la dose à ne pas dépasser est de 2,5 mg. par Kg. de sel par injection.

Pour le traitement radical de bilharziens isolés, sans possibilité de réinfestation, Schneider donne sa préférence à ces solutions de sels d'antimoine trivalents injectables par voie intramusculaire; ce sont, en effet, ceux qui occasionnent le moins de symptômes d'intolérance.

Triostam (Gluconate antimonié de sodium).

Il est employé par voie intraveineuse et la dose totale de sel injecté à l'adulte varie entre 1 et 2 g.

Messent, traitant 50 Africains, employa une dose totale de 20 mg. par Kg. de médicament, soit 1,20 g. pour un adulte de 60 Kg., qui fut administrée à raison d'une injection quotidienne de 200 mg., pendant 6 jours de suite. Il obtint 56 % de guérisons apparentes parmi les 34 malades suivis.

A.B.5 (Ascorbo-hypophosphito-antimonio-tartrate de calcium et de potassium).

Raoult et coll. en 1953 préconisaient des doses quotidiennes de 1 mg. à 2,5 mg. par Kg., injectées par voie intra-

veineuse pendant 5 jours consécutifs. Ces injections étaient associées à la prise quotidienne d'une dose équivalente du médicament par voie orale.

Bataillard (1953), utilisant des doses proportionnées à l'âge et au poids de 20 malades jeunes (7-17 ans) a enregistré 61 % de guérisons sur les 18 malades qu'il a pu suivre pendant quelques mois.

Schneider (1953), employant les mêmes doses que Raoult et coll., a constaté que ce médicament avait été mal toléré chez 3 de ses 5 malades et que, chez tous, il avait provoqué, comme tous les médicaments antimoniés, des modifications électrocardiographiques. La suite de l'observation de ces malades lui permit d'enregistrer 4 rechutes sur les 5 cas traités, en moins de deux mois après la fin du traitement.

Ce produit qui ne présente pas d'avantages sur les autres antimoniés parait avoir été abandonné.

T.W. Sb (Antimony-a,a'-dimercapto-potassium-succinate).

Ce sel d'antimoine trivalent détoxiqué par des liaisons soufrées a été décrit par Friedheim. A l'origine, il a été employé en 1954 par Friedheim, da Silva, et Martins par voie intraveineuse et intramusculaire, les malades recevant 1 g. à 2,30 du produit pendant 1 à 3 jours, soit 0,270 g. à 0,690 g. d'antimoine. La guérison clinique et parasitologique fut obtenue dans 91 % des cas.

Se fondant sur l'étude de la tension artérielle et de l'E.C.G., Friedheim et coll. affirment que ce produit est 50 fois moins toxique que le tartre émétique; ce qui doit permettre son utilisation dans le traitement de masse. Schneider cependant n'est pas de l'avis de ces auteurs en ce qui concerne l'innocuité du médicament pour le système cardiovasculaire. En effet il a enregistré, chez deux malades traités avec ce médicament, des modifications électrocardiographiques exactement com-

parables à celles observées avec les doses actives de tous les autres antimoniés.

Toxicité des Antimoniés trivalents.

Les signes d'intolérance les plus fréquemment rencontrés sont : la toux, les vomissements, les douleurs thoraciques et abdominales, les douleurs articulaires et musculaires, les éruptions cutanées, l'urticaire. (Cette dernière peut être due aussi bien à des réactions allergiques secondaires à la destruction des parasites qu'à la toxicité du médicament).

L'atteinte du myocarde est mise en évidence par les modifications presque constantes de l'électrocardiogramme. Dès que les doses d'antimoine susceptibles d'être actives ont été atteintes, on enregistre, dans un certain nombre de dérivations de l'E.C.G., une diminution d'amplitude, un aplatissement, voire une inversion de l'onde T et, parfois, un allongement de l'espace ST. Ces signes témoignent de la fixation de l'antimoine sur le myocarde; ils sont réversibles et disparaissent trois semaines à un mois après la fin du traitement. Ils justifient, chaque fois que cela est possible, des examens électrocardiographiques répétés au cours de la cure. Leur existence confirme, de plus, la nécessité de l'espacement des cures, faute de quoi un effet cumulatif de toxicité s'observera, responsable d'accidents redoutables. L'abaissement important et progressif de la tension artérielle doit commander l'arrêt du traitement.

Les troubles nerveux et psychiques sont rares.

Halawani a décrit l'exceptionnelle apparition de sulfo-hémoglobinurie au cours de traitements par l'antimoine.

Les cures sont répétées lorsque l'on retrouve des oeufs viables à l'examen des urines au moins trois semaines après la fin du traitement précédent. En principe, on ne fera jamais deux cures antimoniées à moins de six semaines d'intervalle et, bien entendu, jamais de deuxième cure tant que le profil électrocardiographique ne sera pas redevenu normal. La guérison définitive ne peut être affirmée qu'après un an de surveillance montrant la disparition totale des oeufs viables de S. haematobium.

Pour W. Alves, de tous les médicaments employés à l'heure actuelle dans le traitement de la Bilharziose à S. haematobium, les deux les plus efficaces seraient l'antimonio-tartrate de sodium et le T.W. Sb.

Schneider, comme Monteny, considère que les résultats obtenus par le traitement avec chacun des antimoniés trivalents sont comparables si la quantité d'antimoine trivalent administrée dans chaque médicament est la même.

Conclusion.

De tous les produits essayés jusqu'à présent dans le traitement de la Bilharziose à S. haematobium, les antimoniés trivalents ont donné les meilleurs résultats. Néanmoins, ces médicaments ne peuvent être administrés que par la voie parentérale; ils nécessitent des précautions particulières et des contrôles spécialisés (E.C.G.) difficilement réalisables dans les conditions de traitement "en masse"; de plus, le traitement est long.

Médicaments moins toxiques que les Antimoniés et utilisables par voie orale.

L'inefficacité des antimoniés par voie orale ayant été démontrée par les échecs qui ont soldé toutes les tentatives d'administration par cette voie, l'intérêt qu'il y a de rechercher de nouveaux médicaments moins toxiques et utilisables par voie orale parait évident.

Parmi les nombreux médicaments qui ont été essayés dans le traitement de la Bilharziose par la voie orale, trois groupes de produits chimiques ont paru donner quelques espoirs: les Thioxanthones, les sels d'étain, et les désoxybenzoïnes basiques. Seuls les Thioxanthones ont prouvé leur efficacité.

o
o o

Les Thioxanthones.

Jusqu'à présent le thioxanthone qui s'est révélé le plus actif est le chlorhydrate de 1-méthyl 4-diéthylamino-éthylamino-thioxanthone ou Miracil D.

La plupart des auteurs se sont mis d'accord sur la dose optimum totale de 100 mg. par Kg. répartie en 5-8 jours pour l'adulte.

Halawani (1955) concluait que la dose moyenne à administrer par jour était, pour l'adulte de 60 Kg., de 500-600 mg. par jour pendant 18-20 jours, et pour les enfants d'âge scolaire, de 400 mg. par jour pendant la même durée de temps.

Incidents-Accidents.

Le Miracil provoque des accidents moins graves que ceux des antimoniés trivalents mais plus fréquents et très gênants. Ce sont, avant tout, des accidents d'ordre digestif: anorexie, nausées,

vomissements; mais aussi des troubles nerveux: vertiges, tremblement, insomnie, céphalée; et des accidents cutanés: éruption souvent prurigineuse.

On a essayé de pallier ces inconvénients par plusieurs moyens. L'enrobage entérique semble avoir diminué l'activité du produit. (Alves).

Halawani (1952) associait 200 mg. de Miracil et 10 mg. de belladone dans un comprimé. Il administrait matin et soir un comprimé toutes les 5 minutes immédiatement après les repas et faisait prendre à ses malades du lait, de la limonade, et des bananes. Plus tard (1955) il utilisa des comprimés à enrobage sucré contenant 200 mg. de Miracil et 1/10 mg. d'alcaloïde de la belladone.

Des antihistaminiques (Néo-Antergan) et du Largactil ont aussi été associés au Miracil.

Le Para-aminophénoxy -1-phtalimido-5-pentane (M & B 2948 A ou 6171 R.P.).

Du fait de son administration par la voie orale, le Miracil a un grand avantage sur les produits injectables. Cependant, les accidents qu'il provoque, quoique moins graves que ceux dus aux antimoniés trivalents, sont plus spectaculaires, et de ce fait, un inconvénient majeur dans le traitement de masse.

Un nouveau médicament de synthèse, le para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane (M & B 2948 A), qui s'administre lui aussi par la voie orale, montre une très nette activité antibilharzienne, sans les inconvénients du Miracil. Ce produit a été étudié en France sous le numéro 6171 R.P.

o

o o

Les premiers essais cliniques avec le M & B 2948 A ont été faits par Alves, Harper, et Hill (1956 et 1957). Ces auteurs ont traité 187 enfants et adolescents africains atteints de Bilharziose à S. haematobium. Ils ont administré des doses totales allant de 120 mg. par Kg. à 370 mg. par Kg. de produit actif en 2 à 5 jours. Le but recherché était un schéma thérapeutique applicable dans un traitement de masse: dose efficace, répétée le moins possible, sans intolerance ni accidents oculaires (ces derniers déjà constatés chez quelques chats au laboratoire).

La présence d'oeufs viables dans les urines des sujets traités avait été vérifiée juste avant le début du traitement. Les essais étant portés sur des élèves d'écoles, ceux-ci ont suivi normalement toutes leurs activités journalières pendant la durée totale du traitement et des examens de contrôle qui l'ont suivi.

La prise des comprimés était surveillée et les horaires des prises étaient conçus (début de la matinée et de l'après-midi) pour permettre aux instituteurs de rapporter tout incident d'intolérance pendant la période de travail de la journée.

Chaque sujet a subi un examen de l'acuité visuelle au moyen du test aux caractères de Snellen avant, pendant, et après le traitement pour dépister l'éventuelle atteinte de la rétine constaté au laboratoire chez quelques chats par Collins et Coll.

La forme d'administration était en capsules simples (non plutinisées) de 200 mg., en comprimés non enrobés de 500 mg., et en suspension fine de 500 mg. du médicament dans 3,6 cc. d'eau, diluée à moitié d'eau avant l'administration.

Les malades étaient divisés en trois groupes :

Groupe I-a) 10 sujets qui ont reçu une dose totale de 120 mg. par Kg. de poids corporel, répartie en deux prises par jour pendant deux jours consécutifs;

-b) 22 qui ont reçu la même dose pendant 4 jours;

Groupe II-a) 5 sujets qui ont reçu 250 mg. en deux prises par jours pendant 2 jours;

-b) 5 sujets qui ont reçu la même dose pendant 4 jours;

-c)125 sujets qui ont reçu 250 mg. en deux prises par jour pendant 1 jour, suivis de la même dose en une prise par jour pendant 2 jours;

Groupe III- 20 sujets qui ont reçu une dose moyenne de 320 mg. par Kg. dans 70 cc. de la suspension diluée, en une prise quotidienne, pendant 5 jours consécutifs.

Les contrôles parasitologiques étaient effectués sur les urines recueillies en fin de miction après un effort musculaire. La présence d'oeufs et d'hématies était recherchée par trois examens microscopiques du culot d'urine centrifugée. Le restant du culot urinaire, dilué avec de l'eau distillée et gardée à 28°C, était placé dans un miracidioscope et les miracidiums mobiles étaient recherchés pendant une heure.

Evaluation des résultats.

Toute urine qui présentait un seul miracidium était considérée positive.

Bien que le nombre des miracidiums dans les urines fût presque toujours plus réduit qu'avant le traitement, il n'a été fait aucune tentative pour estimer le rapport exact. En fait plusieurs des cas portés positifs montraient une amélioration notable des résultats microscopiques et macroscopiques: on trouvait moins d'hématies, plus d'oeufs cassés et d'embryons dégénérés, et beaucoup moins de miracidiums mobiles.

Les sujets furent présumés guéris après plusieurs recherches de miracidiums, à intervalles variables, entre la

troisième semaine et le troisième mois suivant la fin du traitement. Dans les conditions de leur travail il n'était pas pratique de faire les contrôles à des périodes régulières préétablies.

Incidents-accidents.

Au test de Snellen aucun trouble de l'acuité visuelle n'a été enregistré.

Dans aucun cas il n'a fallu interrompre le traitement ou l'arrêter à cause d'une intolérance ou d'accidents.

Cependant, dans le Groupe III (20 sujets) presque la moitié ont eu des incidents: nausées, gêne abdominale, douleurs lombaires.

Dans les Groupes I et II (167 sujets traités avec des capsules et des comprimés) quelques uns ont vomi, le plus souvent tout de suite après la prise. Les auteurs attribuent ces vomissements, tout au moins chez une partie des sujets, au fait que des enfants africains ont tendance à mal tolérer les comprimés de certaines tailles. Dans ces deux groupes, les incidents mineurs comme ceux du Groupe III étaient plutôt l'exception (moins de 10 % des sujets).

Nous résumons ci-dessous les guérisons apparentes obtenues :

Groupe	I - a)	40 %
	- b)	23 %
Groupe	II - a)	40 %
	- b)	60 %
	- c)	41 %
Groupe	III	20 %
Moyenne		37,3 %.

Conclusions des Auteurs.

L'utilité du M & B 2948 A dans le traitement de masse, où l'on cherche à obtenir non pas une cure radicale mais une diminution du nombre d'oeufs viables éliminés par la population, est évidente. La réduction du nombre de mollusques vecteurs infestés en est le corollaire.

Même dans les cas considérés non guéris, l'activité antibilharzienne du médicament est appréciable, démontrée par la diminution des miracidiums, la proportion plus grande d'oeufs cassés ou embryons dégénérés, et la diminution du nombre des hématies.

La tolérance est meilleure qu'avec les médicaments classiques.

Un des auteurs (W. Alves) estime d'après son expérience personnelle que si l'on prenait l'efficacité de l'antimonio-tartrate de sodium et du T.W.Sb comme étant 100 %, l'efficacité relative serait de

70 % pour le gluconate antimonié de sodium (Triostam)
60%-80 % pour le chlorhydrate de lucanthone (Miracil)
50 %, ou même moins, pour le Stibophen (Fouadine) et l'anthiomaline,
40 % pour le M & B 2948 A.

o

o o

La deuxième série d'essais cliniques avec le Para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane (M & B 2948 A ou 6171 R.P.) pour étudier sa tolérance par l'organisme humain et déterminer son activité dans le traitement de masse de la Bilharziose à S. haematobium a été faite en 1957-1958 par Schneider et Sansarricq.

43 enfants et adolescents africains atteints de Bilharziose à S. haematobium furent choisis dans des villages de brousse et hospitalisés afin de les soustraire à une réinfestation.

Avant le traitement, les signes fonctionnels, l'état macroscopique et microscopique des urines, la présence d'oeufs viables étaient notés.

Les 38 premiers cas reçurent des comprimés simples dosés à 0,50 g. de 6171 R.P. et les 5 derniers cas des comprimés enrobés contenant la même quantité de produit actif.

Les poids des sujets variaient entre 17 et 62 kg. et la dose totale administrée était de 6 à 29 g., soit 260 à 568 mg. par Kg. de poids corporel. Mais cette dose totale n'a pas toujours été proportionnelle au poids des sujets traités.

Les comprimés étaient administrés en 2-3 prises par jour, toujours avec les repas. 29 des malades ont ingéré leurs comprimés fractionnés par moitié, en plusieurs fois au cours des repas.

Contrôle.

L'aspect macroscopique des urines (sanglantes, troubles) et leur état microscopique furent notés régulièrement une fois par semaine à partir de la troisième semaine suivant la fin de la cure et poursuivis durant trois mois pour le plus grand nombre des malades traités.

Le culot obtenu par centrifugation des urines recueillies en fin de miction, après exercice physique fait immédiatement avant d'uriner, fut examiné en trois préparations microscopiques au moins.

La viabilité des oeufs rencontrés était recherchée en essayant de faire éclore ces oeufs par choc (pression) sur la

lamelle de la préparation. Les oeufs qui ne montraient aucune structure interne organisée (dégénérescence de l'embryon) étaient notés.

Tolérance.

Elle n'a pas été parfaite, bien qu'en aucun cas le traitement n'ait dû être interrompu ou arrêté.

Quel que soit le schéma d'administration suivi, on a noté chez certains sujets des vomissements, des nausées, de l'inappétence, des douleurs épigastriques. L'intolérance gastrique s'est manifestée même lorsque la dose journalière a été administrée en trois prises. Les signes d'intolérance sont apparus indifféremment en début ou en fin de cure, et aussi bien avec des doses quotidiennes égales que des doses dégressives.

Parmi les cinq derniers sujets qui ont reçu des comprimés enrobés, un seul a présenté un vomissement. Or les doses administrées avec ces comprimés étaient les plus fortes.

Résultats.

Les résultats obtenus dans la limite du recul d'observation de 7 à 12 semaines (12 semaines pour 36 sujets) après la fin de cure sont concluants :

Hématuries macroscopiques et aspect trouble des urines.

Sur 39 malades présentant des urines d'aspect pathologique lors de l'unique examen pratiqué avant la cure, chez 31 (79 %) les urines ont repris une apparence normale au plus

tard quatre semaines après la fin du traitement et gardé cette apparence pendant toute la période d'observation ultérieure.

Douleurs vésicales et prurit de l'urètre.

Les malades signalèrent la disparition de ces troubles, dans tous les cas, dans la semaine ou la quinzaine qui suivit la fin du traitement et, lors d'interrogatoires ultérieurs, la réapparition de ces signes ne fut jamais notée.

Hématuries microscopiques.

L'effet du médicament sur les hématuries microscopiques existe mais reste assez faible. Cependant, la persistance d'hématuries microscopiques en l'absence d'oeufs viables de S. haematobium ne prouve pas que le produit est sans action sur les vers adultes. En effet, la muqueuse vésicale porteuse des lésions dues à la migration des oeufs, produits antérieurement au traitement, peut cicatriser lentement et des ulcérations minuscules peuvent continuer à saigner un certain temps, alors que les vers adultes contenus dans les plexus veineux ont été détruits.

Emission d'oeufs viables.

Après traitement, l'émission d'oeufs viables a définitivement disparu dans 25 cas sur 42 (59 %) au plus tard trois semaines après la fin de la cure.

Emission d'oeufs morts.

25 malades n'ont éliminé que des oeufs morts après le traitement. Mais la quantité d'oeufs morts a été presque toujours très faible, et très souvent il s'agissait d'oeufs pré-

sentant des signes de dégénérescence ou d'oeufs cassés.

Exprimés en pourcentage ces résultats révèlent la :

disparition des signes fonctionnels légers signalés par certains malades, dans ..... 100 % des cas
disparition totale des hématuries macroscopiques dans ..... 70 % des cas
disparition de toutes les hématuries microscopiques dans ..... 16 % des cas
disparition de l'émission d'oeufs viables, dans 59 % des cas
disparition de toute émission d'oeufs, même cassés, dans ..... 11 % des cas

Influence des doses.

Les 7 derniers cas ont été soumis à des doses totales, par Kg. de poids corporel, atteignant ou dépassant 500 mg. Sur cette série limitée de cas, les résultats obtenus sont nettement meilleurs que ceux obtenus sur d'autres malades avec des doses plus faibles.

Conclusions des Auteurs.

L'activité antibilharzienne du 6171 R.P., aux doses utilisées, est certaine sans être spectaculaire. Pas plus que tous les autres médicaments connus, il ne permet d'obtenir une guérison définitive dans tous les cas avec une seule cure; mais la proportion des échecs n'est pas plus élevée que celle observée avec les médicaments plus toxiques (antimoniés) ou plus mal tolérés (thioxanthones), lorsque les malades sont soumis à une observation aussi prolongée que dans cette étude.

Les incidents d'intolérance gastrique observés, au demeurant mineurs, doivent pouvoir être évités ou, du moins, rendus négligeable par l'emploi de comprimés entériques.

o
o o

Cinq nouvelles observations.

Entre mars 1959 et février 1960, cinq malades atteints de Bilharziose à S. haematobium de différentes chronicités ont été traités dans le service de Monsieur Schneider à l'Hôpital Beaujon. Trois des malades étaient hsopitalisés pendant les cures et les deux autres sont des malades de consultation. Tous étaient revus plusieurs fois de suite après les cures pour contrôler leur état clinique et l'aspect de leurs urines. La possibilité de réinfestation était exclue.

Trois d'entre eux subirent le traitement avec le 6171 R.P. seul, et les deux autres suivirent un traitement mixte au 6171 R.P. et à l'Anthiomaline. Tous sont de sexe masculin.

Les comprimés de 6171 R.P. utilisés contiennent 0,50 g. du produit actif et ne sont pas enrobés.

o
o o

(I). S. Abd... 21 ans, 58 kgs., hospitalisé le 21 mars 1959.

Il consulte pour des douleurs suspubiennes permanentes, une pollakiurie diurne et nocturne, des brûlures à la miction, des hématuries intermittentes.

La première hématurie est survenue il y a plusieurs années. Depuis, les hématuries macroscopiques se répètent environ tous les trois à quatre mois.

Le 21 mars, un examen du sédiment urinaire effectué en dehors d'une période d'hématurie montre la présence d'un nombre considérable d'hématies et surtout de très nombreux oeufs embryonnés de S. haematobium.

1ère cure. Le malade est mis au traitement par le 6171 R.P. à la dose de 1,50 g. par jour en trois prises, pendant 15 jours consécutifs. La dose totale administrée est de 22,50 g., soit 400 mg. par Kg. de poids corporel. Le médicament est parfaitement toléré et tous les signes traduisant l'atteinte vésicale disparaissent dès les tous premiers jours. Le malade se juge guéri et demande à quitter l'hôpital.

2ème cure. (le 29 avril 1959). 1,50 g. par jour en trois prises de 6171 R.P. sont administrés pendant 10 jours. La dose totale est donc de 15 g., soit 260 mg. par Kg.

Des examens de contrôle faits le 20 avril, 30 avril, 9 mai, et 6 juin, sur des urines de 24 heures et sur des urines fraiches recueillies après effort, ont tous montré la disparition des hématuries microscopiques et des oeufs. Un dernier examen fait le 29 juin, soit trois mois après le début du traitement, confirme la guérison clinique et parasitologique.

Le 8 septembre, à un examen de contrôle, on retrouve quelques leucocytes et hématies dans les urines. Une 3e cure est instituée avec une dose de 1,50 g. de 6171 R.P. par jour pendant 15 jours. Dose totale: 22,50 g., soit 400 mg. par Kg.

De nouveaux examens de contrôle des urines sont effectués le 28 septembre, 30 octobre, et 29 novembre. Le sédiment urinaire est normal. Il n'y a pas d'oeufs.

La tolérance au médicament est restée toujours très bonne.

(II). A. Sl..., 25 ans, 55 kg., consulte le 6 avril 1959.

Les signes fonctionnels urinaires sont: des douleurs lombaires, une pollakiurie, dysurie, des brûlures en fin de miction.

A l'examen, on trouve des urines hématuriques, de nombreux oeufs embryonnés de S. haematobium, et une éosinophilie à 17 %.

Une lère cure est commencée dès le 7 avril. La dose administrée est de 1,50 g. de 6171 R.P. en trois prises par jour, pendant 10 jours. La tolérance est très bonne. Dès le troisième jour du traitement on observe l'arrêt des hématuries et à partir du cinquième jour pas le moindre signe fonctionnel urinaire n'est constaté.

Le 8 mai, l'examen clinique est entièrement négatif. A l'examen du sédiment urinaire on retrouve de très rares hématies mais pas d'oeufs. Des examens parasitologiques sont répétés trois jours de suite sur la totalité des urines de 24 heures dont certaines ont été recueillies après épreuve à l'effort: les résultats sont toujours négatifs.

Dependant, la persistance d'une éosinophilie à 17% incite à prescrire une 2e cure à partir du 10 mai. Le malade reçoit 1,50 g. de 6171 R.P. en trois prises par jour, pendant 10 jours.

Le 6 juin, aucun trouble fonctionnel. Le sédiment urinaire est strictement normal sur des examens microscopiques répétés pendant trois jours. L'éosinophilie est tombée à 3 %.

Le 29 juin, la guérison clinique persiste. L'examen des urines est négatif, l'éosinophilie normale.

Le 16 novembre, la guérison clinique et parasitologique est confirmée.

Le 16 décembre. Sédiment urinaire normal. Guérison.

(III). A. Ch..., 33 ans, 63 kg. , consulte le 6 avril 1959.

1954-56. Séjour au Yémen, à la suite duquel on constate l'existence d'une cystite hématurique d'origine bilharzienne.

De 1957 à mars 1959, de nombreux traitements sont faits:

- plusieurs cures complètes d'Anthiomaline, toutes suivies d'échec;
- deux cures de Désoïne, sans effet;
- plus récemment, deux cures de Miracil, dont la 2e est interrompue en mars 1959 en raison d'une intolérance digestive.

Le 6 avril 1959, à l'interrogatoire, on note des signes fonctionnels urinaires modérés: pesanteur dans les régions lombaires et, surtout, des signes de cystite: pollakiurie et fin de miction douloureuse. L'examen du sédiment urinaire montre de très nombreux leucocytes, un nombre considérable d'hématies, et de nombreux oeufs embryonnés de S. haematobium.

Une lère cure est commencée le 7 avril. Une dose de 1,50 g. de 6171 R.P. en trois prises par jour est administrée pendant 10 jours. Dès le quatrième jour de la cure les signes fonctionnels ont totalement disparu. Le médicament est extrêmement bien toléré.

Le 4 mai, le malade se sent toujours parfaitement bien. Un examen du sédiment urinaire, pratiqué sur des urines de 24 heures et sur des urines fraîches prélevées après effort, montre de très rares hématies et l'absence d'oeufs.

Le 1er juin, la guérison clinique persiste. L'examen parasitologique pratiqué sur des urines de 24 heures et sur des urines fraîches recueillies après effort, est négatif; mais la présence de leucocytes dans le sédiment urinaire (sans hématies) incite à prescrire, par prudence, une 2e cure de 1,50 g. par jour pendant 10 jours à partir du 3 juin.

Le 29 juin, parfait état de santé. Les examens du sédiment urinaire sont négatifs.

Le 10 juillet, bon état. A l'examen urinaire, on ne trouve pas de parasites mais il y a quelques hématies. On prescrit donc une 3e cure de 1,50 g., par jour, pendant 15 jours à dater du 17 juillet.

Le 4 octobre, bon état général. Pas de parasites.

Le 29 novembre, le sédiment urinaire est normal, mais il y a une éosinophilie à 7 % pour 12.000 leucocytes. Une 4e cure est instituée avec 1,50 g. de 6171 R.P. par jour pendant 12 jours.

Le 18 février 1960, guérison clinique acquise. Le sédiment urinaire est strictement normal. L'hémogramme aussi est normal: 1 % d'éosinophiles pour 6.000 leucocytes.

(IV). S. Ja..., 26 ans, 60 kg., hospitalisé le 28 avril 1959.

Ce malade est arrivé avec le diagnostic de néphrite hématurique. Il avait des oedèmes des membres inférieurs. A l'examen des urines on trouve des leucocytes, de très nombreuses hématies, et des oeufs de S. haematobium en nombre considérable.

Un traitement mixte est institué, avec une dose totale de 17 cc. d'Anthiomaline en 20 jours et 1,50 g. de 6171 R.P. en trois prises par jour pendant les 10 derniers jours du traitement. Le traitement est extrêmement bien toléré.

Le 21 mai, un examen cystoscopique montre la présence de conglomérats situés à l'orifice urétéral gauche. Donc, malgré la négativité de l'examen de contrôle des urines, une 2e cure est faite à dater de ce jour. La dose est de 1,50 g. de 6171 R.P. par jour pendant 10 jours.

Le 16 juin, le malade n'a plus aucun des petits signes fonctionnels urinaires qu'il présentait au début de la cure. Un nouvel examen cystoscopique fait par le même opérateur montre une vessie entièrement saine.

On constate que l'association Anthiomaline-6171 R.P. a été parfaitement bien tolérée; mais il semble que la guérison des lésions vésicales ait été obtenue par le seul 6171 R.P. après une deuxième cure du médicament, soit une dose totale de 30 g., en deux mois (500 mg. par Kg.).

Contrôles ultérieurs: le 15 juillet, 20 août, 3 octobre, 3 novembre 1959, et 4 janvier 1960 (c'est-à-dire, après 7 mois et demi) le sédiment urinaire reste toujours normal, sans parasites. L'état du malade est bon, la tolérance excellente.

(V). I. Sis..., 19 ans, 57 kg., hospitalisé le 12 juin 1959.

Une Bilharziose urinaire contractée dans son enfance au Niger. Les troubles les plus importants se sont manifestés à l'âge de 14 ans avec des hématuries. Le malade est traité par l'Anthiomaline mais les résultats sont incontrolables. Après la cure, il a continué à se baigner dans des eaux pouvant contenir des cercaires de S. haematobium.

A son hospitalisation, le malade présente les signes fonctionnels habituels: douleurs lombaires, dysurie, pollakiurie. L'examen du sédiment urinaire révèle la présence de très nombreuses hématies, de nombreux leucocytes et oeufs embryonnés de S. haematobium. Il y a une éosinophilie sanguine à 12 % pour 7.200 leucocytes.

Le malade est mis à un traitement mixte comportant 1,50 g. de 6171 R.P. par jour pendant 10 jours (dose totale 15 g.) et une série d'injections d'Anthiomaline (dose totale 16 cc.): 1 cc., 2 cc., 4 cc., et 3 cc. x 3. Cette cure est très bien tolérée.

Le 17 juillet, le sédiment urinaire est strictement normal. L'éosinophilie est à 16% pour 7.400 leucocytes.

Le malade devait être revu après son retour des vacances.

RESULTATS COMPARES DE CES CINQ CAS.

Aucun signe d'intolérance dans tous les cinq cas.

Disparition des signes fonctionnels dès les premiers jours dans tous les cas.

Hématuries microscopiques.

Obs. I) - Disparition confirmée jusqu'au troisième mois après le début du traitement ;
- Réapparition de quelques leucocytes et hématies au 6e mois;
- Disparition complète après la troisième cure.

Obs. II) - Disparition dès la troisième jour du traitement; mais persistance de l'éosinophilie, qui tombe à 3 % après la 2e cure.

Obs.III) - Très rares hématies et quelques leucocytes après la 1ère cure;
- Quelques hématies après la 2e cure;
- Disparition totale après la 3e cure; mais présence d'une éosinophilie à 7 %, qui tombe à 1 % après la 4e cure.

Obs. IV) - Disparition dès la 1ère cure; mais, à la cystoscopie, présence de conglomérats à l'orifice urétéral gauche qui disparaissent après la 2e cure au 6171 R.P. seul;

OBS. V) - Disparition après la 1ère cure.

Oeufs embryonnés de S. haematobium.

Obs. I) - Absence dès la 2e semaine après le traitement.
II) - Absence dès le 1er mois après le début de la 1ère cure,
III) - Absence dès le 2e mois après le début de la 1ère cure,
IV) - Absence dès la 3e semaine après le traitement,
V) - Absence dès le 1er mois après le début de la 1ère cure

Recul d'observation pour l'absence de tous les signes.

Obs. I)-- 2 mois et trois semaines après le début de la 3e cure,
II) - 7 mois et une semaine après le début de la 2e cure,
III) - 2 mois et trois semaines après le début de la 4e cure,
IV) - 7 mois et deux semaines après le début de la 2e cure,
V) - 1 mois après traitement mixte.

o

o o

Discussion.

Ainsi que le démontrent les trois séries d'essais cliniques que nous venons de résumer, les intolérances mineures enregistrées au compte du Para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane sont véritablement insignifiantes comparées aux accidents occasionnés par les antimoniés trivalents et les intolérances digestives fréquentes et importantes qui suivent presque toujours l'administration du Miracil dans les mêmes conditions de traitement.

Dans les essais cliniques de Alves, Harper et Hill, les incidents notés étaient presque exclusivement dans le Groupe III, où une dose assez forte (320 mg. par Kg.) fut administrée en suspension en une seule prise par jour. Les deux autres groupes, qui avaient reçu des capsules et des comprimés en deux prises par jour ont, dans l'ensemble, remarquablement échappé aux intolérances. De plus, les cinq malades traités à Beaujon avec des doses divisées en trois prises par jour n'ont montré aucune intolérance. Il semble donc que la forme en suspension soit à déconseiller.

Avec tous les médicaments jusqu'ici employés dans le traitement de la Bilharziose, dès qu'on augmente les doses administrées, les accidents ou les intolérances deviennent plus importants. Les doses totales administrées sous forme de comprimés ou de capsules dans les essais de Alves et coll., et en comprimés simples dans les 38 premiers cas de Schneider et Sansarricq et les cinq malades traités à Beaujon, sont relativement faibles. Il n'est pas impossible qu'une augmentation des doses entraîne une plus grande intolérance au médicament. Dans ce cas, les bons résultats obtenus par Schneider et Sansarricq avec les comprimés enrobés de 6171 R.P. chez leurs cinq derniers malades sont encourageants, d'autant plus que l'enrobage a rendu le Miracil presque inactif.

Les pourcentages de guérison dans le traitement de masse de la Bilharziose à S. haematobium par le Para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane enregistrés par Alves et coll., (40 %) et par Schneider et Sansarricq (59 %) sont renforcés par les guérisons totales obtenues après des cures répétées chez les trois malades traités à Beaujon au 6171 R.P. seul. Ces taux de guérison se comparent favorablement avec ceux obtenus dans les traitements par les antimoniés trivalents ou le Miracil.

L'association Anthiomaline-6171 R.P. dans les deux cas de Bilharziose traités à Beaujon a été suivie de guérisons définitives sans le moindre incident. Comme les incidents qui pourraient être occasionnés par le 6171 R.P. sont de nature totalement différente des accidents dus aux antimoniés trivalents, le 6171 R.P. pourra être employé entre les cures d'antimoine dans un traitement continu par les deux médicaments. Les possibilités d'une association parallèle ou alternative sont donc acquises.

C O N C L U S I O N S.

I).- Dans la première partie de notre travail, nous avons passé en revue les différents médicaments utilisés jusqu'ici dans le traitement de la Bilharziose à S. haematobium. La conclusion de cet examen est la suivante: dans l'état actuel de nos connaissances, les médicaments antimoniés trivalents employés par voie parentérale sont les plus actifs; mais ils sont toxiques, ne peuvent pas être utilisés par voie orale, et nécessitent un traitement prolongé avec un espacement de plusieurs semaines entre les cures lorsque, ce qui est le cas le plus fréquent, la guérison n'a pas été obtenue en une seule cure.

En dehors des antimoniés trivalents, le seul médicament à retenir jusqu'à présent est une thioxanthone, le lucanthone ou Miracil. Ce médicament présente un avantage: celui d'être actif par voie orale. Il a par contre le grave inconvénient d'être très mal toléré par le tube digestif. Les nausées, les

vomissements, les douleurs gastriques qu'il provoque en limitent singulièrement l'emploi et le condamnent pratiquement pour le traitement de masse de la Bilharziose. Le lucanthone est un peu moins actif sur le S. haematobium que les antimoniés trivalents.

II). En raison de l'absence de médicaments donnant véritablement satisfaction, on a cherché à employer de nouveaux produits. Parmi ceux-ci le Para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane fait l'objet d'études récentes que nous rapportons dans le présent travail.

Ce médicament, dont l'activité a été reconnue au laboratoire sur la Schistosomiase expérimentale à S. mansoni, a été étudié en clinique, d'abord en Rhodésie puis en Haute Volta. Il ressort de ces premières recherches que ce médicament, actif par voie orale, est bien toléré. Son action sur la Bilharziose paraît proportionnée à la dose administrée et, d'après les premières recherches, il semble qu'une dose totale de 300 mg. par Kg. de poids répartie sur plusieurs jours soit la dose minimum active. D'ailleurs les meilleurs résultats furent obtenus avec des doses totales de 400-500 mg. par Kg., parfois même légèrement supérieures.

La proportion de guérisons parasitologiques varie, selon les premiers auteurs, entre 40 % et 59 %. Ces différences s'expliquent sans doute par une posologie plus élevée et un étalement de la cure. (Schneider et Sansarricq).

Nous avons dans ce travail rapporté cinq nouvelles observations dans lesquelles des résultats favorables ont été enregistrés. Chez trois malades le médicament fut employé seul et la cure définitive obtenue après deux cures chez deux malades, après quatre cures chez le troisième. Les deux autres malades

reçurent le médicament associé à l'Anthiomaline à faible dose : 17 cc. dans un cas et 16 cc. dans l'autre. L'association a été très bien tolérée et la guérison obtenue dans un des cas de façon définitive avec un recul de six mois. Dans le dernier cas le résultat immédiat fut favorable mais le malade ne put être contrôlé ultérieurement.

En résumé, on peut dès à présent considérer que le Para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane doit prendre une place parmi les médicaments de la Bilharziose, soit employé seul soit associé aux antimoniés dont il permettra sans doute de réduire la posologie. Cette association autorise l'espoir de raccourcir la durée du traitement curatif de la maladie. Il est cependant encore trop tôt pour savoir quelle pourra être la place de ce médicament dans le traitement de "masse" de la Bilharziose.

Vu:
Le Doyen
I. BINET.

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Université
J. SARRAILH.

Le Président:
G.LAVIER.

B I B L I O G R A P H I E .

- W. Alves, J. Harper, and J. HIll.
Preliminary field trials with M. & B 2948 A in human Schistosoma haematobium infections.
(Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. , 1960), sous presse.

- R.F. Collins, M. Davis, M.D. Edge, J. Hill, M.W. Reading, and Eleanor R. Turnbull.
The schistosomacidal and toxic effects of some N-p, aminophenoxyalkylamides.
(Brit. J. of Pharmaco. and Chemoth., 1959, 14.4.467).

- J. Schneider & H. Sansarricq.
L'activité antibilharzienne du Para-aminophénoxy -1- phtalimido-5-pentane (6171 R.P.).
(Médecine Tropicale, 1959, XIX-4-412).

Les références aux médicaments antérieurs au 6171 R.P. sont extraites du rapport :

- J. SChneider.
Revue critique de la Thérapeutique des Bilharzioses.
(Bull. Soc. Path. Exot., 1956, 49-6-1220).

-+-+-+

TABLE des MATIERES.

Pages

I) - Introduction..... 1

II) - Etat actuel de la Chimiothérapie de la Bilharziose.

A) - Antimoniés trivalents..... 2

B) - Médicaments moins toxiques que les antimoniés et utilisables par voie orale: Thioxanthones..... 8

III) - Le Para-aminophénoxy-1-phtalimido-5-pentane 9

A) - Essais cliniques de Alves & coll. 9

B) - Essais cliniques de Schneider et Sansarricq..... 13

C) - Cinq nouvelles observations..... 18

IV) - Discussion..... 25

V) - Conclusions..... 27

VI) - Bibliographie..... 30